

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان‌نامه جهت اخذ درجهٔ دکتری رشتهٔ پزشکی

عنوان:

## **آنالیز ۱۲ جهش شایع ژن MEFV در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی**

### **در اردبیل**

استاد راهنما:

**دکتر فرهاد صالح زاده**

استاد مشاور:

**دکتر سعید حسینی اصل**

نگارش:

**مهدی جعفری اصل**

تابستان ۱۳۹۱

شماره پایان نامه: ۰۴۱۴

پروردگارا

می دانم که هستی و می دانم که تمامی خطاتم با تو است  
ای حضور غایب دستگیرم باش...

ای وادار لحظه های روشن؛

آینده بر من پنهان است، اما آسوده خاطرم

چون تو را می بینم و تو همه چیز را...

تو نشانم ده راهی را که بهترین است

می خواهم آن شوم که تو می خواهی...

چشمان امیدم، همواره به درهای گشاده رحمت بوده، هست و خواهد بود...

تقدیم بہ:

دو باغبان بزرگ زندگی ام، پدر و مادر مہربانم

تقدیم بہ آن دو کہ وجودشان برایم از ہر مدرکی والاتر و بالاتر است

آنان کہ وجودم برایشان ہمہ رنج بود و وجودشان برایم ہمہ مہر

آنان کہ راست قامتی ام در شکستگی قاتلان تجلی یافت

توانشان رفت تابہ توانایی برسم، مویشان سپید گشت تا رو سپید بانم

آنان کہ فروغ نگاہشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایہ ہی جاودانی زندگی من

است

در برابر وجود کرامی شان زانوی ادب بر زمین می زنم و بادی ملو از عشق و خضوع دستان پر

مهرشان

رامی بوسم.

تقدیم به برادران عزیزم:

مهندس حسین جعفری اصل

مهندس مادی جعفری اصل

که همواره مایه‌ی شادی و دلگرمی ام بوده اند، مستند و صمیمیت و یکرنگی شان را تا انتهای

آبی آسمان

دوست دارم.

تقدیم به خواهر مهربانم:

زهره جعفری اصل

به پاس وجود پاک و دوست داشتنی اش که یارِ یکرنگ من در این امر مهم بودند.

تقدیم بہ:

استاد بزرگوارم دکتر فرہاد صالح زادہ

او کہ بہ من نشان داد کہ باید راہی باشد...

و او کہ قدم بہ قدم برای این پایان نامہ مرایاری کرد

او کہ عشق مرا بہ آموختن ستود اما سائش لایق اوست کہ عشق بہ آموختن را بہ من آموخت

و من بہ افتخار شاگردی اش می بالم.

تقدیم بہ:

استاد کراتقدر دکتر سید سعید حسینی اصل

او کہ ہرگز علم سرشارش را از من دریغ نکرد

و بی هیچ چشمداشتی به من آموخت و آموخته‌ومی آموزد

و با شکر از:

کارکنان محترم آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان امام خمینی (ره)، که مراد اجرای این امر مهم یاری رساندند.

تقدیم به اساتید کراتقدر:

دکتر شهرام حبیب زاده، دکتر جعفر خلفی، دکتر مهدی پیری

تقدیم به دوست عزیزم:

جناب آقای جواد اسد لاهی

به یاد خاطرات و محظاتی به یادماندنی که طی این سالیان دراز با هم در دفتر زندگی مان ثبت

کردیم و همیشه کنار هم بودیم.



و تقدیم به:

تمام بیمارانی که طب را بر بالین آنها آموختم.

## مقدمه استاد راهنما

تب مدیترانه ای فامیلی (Famial Mediterranean Fever (FMF)، که به عنوان سر دسته بیماریهای خود التهابی (Auto Inflammatory) می باشد. در ملل ترک، ارمنی، عرب و یهودی ها شیوع فراوانی دارد و این گسترش نژادی بدون تردید پایه و علت ژنتیکی را در این بیماری تقویت می کند.

از سالهای دور برای تشخیص این بیماری از معیارهای کلینیکی استفاده می شد، که به کرایتریای تل هاشومر

(tel - Hashomer) معروف است، هر چند این کرایتیا کلینیکال می باشد، پارامتر فامیلی که در این کرایتیا، به نوعی گنجانده شده است، خود حکایت از پایه ژنتیکی این بیماری است.

دهه اخیر که با تحولات بزرگی از نظر شناخت ژنتیکی بیماریهای خود التهابی همراه بود، از یک سو به شناخت و درک پاتوفیزیولوژی این بیماریها و نقش Innate Immunity و اختلال کارکرد آن، کمک بسیاری کرد و از سوی دیگر به اتیولوژی این بیماریها و بخصوص موتاسیون های ژنتیکی رخداده در آن پرداخت. امروز نزدیک به ۲۰۰ مورد موتاسیون در FMF شناسایی شده است و پراکندگی انواع موتاسیون ها در نژادها و مناطق مختلف به درک آمیختگی های قومی و نژادی این بیماری دید تازه ای بخشیده است.

این مطالعه که در نوع خود، مطالعه ای جامع است و صرفاً در بیماران FMF که بر اساس کرایتریاهای کلینیکی، FMF تأیید شده دارند طرح ریزی شده است، به بررسی این جهش های ژنتیکی پرداخته است. و موتاسیون های رخ داده را با مطالعات در نژادهای مختلف به بحث و مقایسه گذاشته است، تا بلو کاملاً روشن و مشخص از ژنتیک این بیماریها را به نمایش می گذارد.

دکتر فرزاد صالح زاده

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: کلیات	
۱-۱ مقدمه و بیان مسئله.....	۲
۱-۲ اهداف و فرضیات.....	۴
۱-۲-۱ هدف کلی.....	۴
۱-۲-۲ اهداف اختصاصی.....	۴
۱-۲-۳ فرضیات.....	۵
۱-۳ هدف کاربردی.....	۵
فصل دوم: پیشینه تحقیق	
۲-۱ مقدمه و تاریخچه:.....	۷
۲-۲ ترمینولوژی.....	۱۰
۲-۳ اپیدمیولوژی و توزیع نژادی.....	۱۱
۲-۴ فرم توارث و سابقه فامیلی.....	۱۴
۲-۵ اتیولوژی.....	۱۵
۲-۶ پاتوژنز.....	۱۷
۲-۷ پاتوفیزیولوژی.....	۲۰
۲-۸ شیوع سنی و جنسی.....	۲۱
۲-۹ تظاهرات بالینی.....	۲۲
۲-۹-۱ تب.....	۲۲
۲-۹-۲ درد شکمی.....	۲۳
۲-۹-۳ درد سینه.....	۲۴
۲-۹-۴ درد مفصلی.....	۲۴
۲-۹-۵ میالژی.....	۲۶
۲-۹-۶ راش پوستی.....	۲۷
۲-۹-۸ سایر علائم.....	۲۸

۲۹	۲-۱۰ یافته‌های فیزیکی (نشانه‌ها)
۳۰	۲-۱۱ تفاوت تظاهرات بالینی در اطفال و بزرگسالان
۳۱	۲-۱۲ پاراکلینیک
۳۱	۲-۱۲-۱ یافته‌های آزمایشگاهی و بافت شناسی
۳۳	۲-۱۲-۲ یافته‌های تصویربرداری
۳۳	۲-۱۳ تشخیص
۳۵	۲-۱۴ تشخیصهای افتراقی
۳۹	۲-۱۵ همراهی FMF با سایر بیماریها
۴۱	۲-۱۶ درگیری کلیوی در FMF
۴۲	۲-۱۷ باروری در بیماران FMF
۴۳	۲-۱۸ عوارض بیماری
۴۶	۲-۱۹ درمان
۴۹	۲-۲۰ عوارض درمان با کلشی سین
۴۹	۲-۲۱ درمانهای علامتی
۵۰	۲-۲۲ درمانهای فرعی
۵۱	۲-۲۳ پیش آگهی
۵۱	۲-۲۴ مراقبت و پیگیری
۵۳	۲-۲۵ مطالعات مشابه

#### فصل سوم: مواد و روش ها

۵۶	۳-۱ نوع مطالعه
۵۶	۳-۲ محیط پژوهش
۵۶	۳-۳ جامعه آماری و حجم نمونه
۵۶	۳-۴ روش گردآوری اطلاعات
۵۷	۳-۵ روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری
۵۷	۳-۶ معیار ورود
۵۸	۳-۷ معیار خروج

۵۸	۳-۸ ملاحظات اخلاقی.....
۵۸	۳-۹ محدودیت مطالعه.....
۵۹	۳-۱۰ متغیرهای مطالعه.....
۶۰	۳-۱۱ نحوه آنالیز ژنتیکی.....
۶۰	۳-۱۱-۱ استخراج DNA.....
۶۱	۳-۱۱-۲ تکثیر ژن MEFV با روش PCR.....
۶۲	۳-۱۱-۳ الکتروفورز.....
۶۲	۳-۱۱-۴ هیبریداسیون.....
۶۳	۳-۱۱-۵ شستشو.....
۶۳	۳-۱۱-۶ رنگ کردن.....
۶۴	۳-۱۱-۷ بررسی.....

#### فصل چهارم: نتایج

#### فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

۸۱	۱-۵ بحث و نتیجه گیری.....
----	---------------------------

#### پیوست ها

۹۱	پیوست الف - (۱) نمونه پرسشنامه.....
۹۴	پیوست الف - (۲) تعریف واژه ها.....
۹۶	منابع.....
۱۰۴	چکیده انگلیسی.....

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۴-۱ : میانگین سن بیماران و سن شروع علائم.....	۶۸
جدول ۴-۲ : فراوانی بیماران به تفکیک علایم بالینی.....	۷۳
جدول ۴-۳ : میانگین فواصل حملات و طول مدت زمان اپیزود ها در بیماران.....	۷۵
جدول ۴-۴ : فراوانی ژنوتیپ بیماران مورد بررسی.....	۷۶
جدول ۴-۵ : درصد و فراوانی ژنوتیپ بیماران مورد بررسی.....	۷۷
جدول ۴-۶ : فراوانی آلل ها در جمعیت مورد مطالعه.....	۷۸
جدول ۴-۷ : فراوانی افراد به تفکیک نوع ژنوتیپ و جنسیت بیماران.....	۷۹
جدول ۵-۱ : مقایسه فراوانی آللی در این مطالعه با نژاد های مختلف.....	۸۵
جدول ۵-۲ : مقایسه فراوانی آللی در این مطالعه با مطالعات مشابه.....	۸۷

## فهرست نمودار ها

عنوان	صفحه
نمودار ۴-۱ : فراوانی بیماران به تفکیک بازه های سنی .....	۶۹
نمودار ۴-۲ : فراوانی بیماران به تفکیک جنسیت .....	۷۰
نمودار ۴-۳ : فراوانی بیماران به تفکیک محل سکونت .....	۷۱
نمودار ۴-۴ : فراوانی بیماران به تفکیک شکایت بیماران .....	۷۲
نمودار ۴-۵ : فراوانی بیماران به تفکیک Pain score .....	۷۴

## چکیده

**مقدمه:** تب مدیترانه‌ای فامیلی (FMF) یک بیماری التهابی و عودکننده ارثی است که با تب‌های عودکننده خود محدود شونده و درد در غشاءهای سروزی، ذات‌الجنب (Pleuritis)، ورم مفاصل (Arthritis) مشخص می‌گردد. علائم این بیماری می‌تواند در ۱۰ سال اول زندگی بروز کند و بر اساس آخرین آمارها بیش از ۸۰ درصد بیماران، علائم این بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی نشان می‌دهند. ژن مرتبط با این بیماری ژن MEFV (Mediterranean Fever) می‌باشد که از روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ (16p13) جدا گردید. با توجه به مطالب بالا و نیز شیوع بالای این بیماری در این منطقه، ما برآن شدیم تا با طراحی این مطالعه به بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های شایع در این بیماران بپردازیم.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی می‌باشد که بر روی همه بیماران FMF مراجعه کننده به درمانگاه FMF بیمارستان بوعلی در سال ۲۰۱۱ انجام گرفته است. در این مطالعه ابتدا از طریق اطلاعات موجود در پرونده بیماران، با بیماران تماس حاصل شده و با معرفی کتبی جهت انجام آزمایش ژنتیک از نظر جهش‌های شایع MEFV ژن به آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان امام خمینی شهرستان اردبیل ارجاع داده و سپس نتایج حاصل از گزارش آزمایش مربوطه به همراه اطلاعات موجود در پرونده‌ها و همچنین مصاحبه شفاهی با بیماران، اطلاعات را وارد چک لیست‌هایی که از قبل طراحی شده بود، نمودیم و داده‌های حاصل را با نرم افزار SPSS v16 آنالیز شدند.

**نتایج:** در این مطالعه ۳۰۰ بیمار مبتلا به FMF درمانگاه تب‌های پریودیک وارد مطالعه شدند ولی در طول مدت مطالعه تنها بر روی ۲۱۶ بیمار FMF آنالیز ژنی صورت گرفت. در میان کل بیماران ۱۶۷ بیمار (۷۷/۵۵٪) مذکر و ۱۳۳ بیمار (۳۰/۴۴٪) مونث بودند. در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۱۹/۵۹ سال، و متوسط بازه‌ی سنی بیماران بین ۲۴ ماه تا ۱۸ سالگی بود. در این مطالعه درد شکم در ۹۵ درصد، تب در ۹۳ درصد، تهوع و استفراغ در ۵/۳۳ درصد، آرتریت در ۴/۳۳ درصد، تب و لرز در ۳/۳۳ درصد، درد سینه در ۲/۳۳ درصد، درد پهلوی و بی‌قراری هر یک در ۱/۶۶ بیماران مشاهده شد. در این مطالعه مشاهده شد که از ۲۱۶ بیمار مورد بررسی ۵۱ بیمار (۲۳/۶۱ درصد) فاقد جهش MEFV ژن بو، ۴۶ بیمار (۲۱/۲۹ درصد) دارای جهش هتروزیگوت، ۸۶ بیمار (۳۹/۸۱ درصد) دارای ژنوتیپ هتروزیگوت Compound و ۳۳ بیمار (۱۵/۲۷ درصد) دارای جهش هموزیگوت بودند و شایع‌ترین جهش مورد بررسی، M694V با ۲۳/۷۲ درصد بود. سایر جهش‌های شایع عبارتند از V726A با ۱۱/۱۶ درصد، M680I با ۹/۰۶ درصد و E148Q با ۱۰ درصد بودند. دو ژنوتیپ هتروزیگوت M694V-V726A با ۱۱/۱۱ درصد، M694V-M694V با ۸/۳۳ درصد و E148Q-M694V با ۵/۰۹ درصد شایع‌ترین ژنوتیپ در میان بیماران با جهش ژنی می‌باشد.

**بحث:** بعد از مقایسه نتایج مشخص گردید که نتایج حاصل از این مطالعه مشابه سایر مطالعات و همچنین شایع‌ترین ژن جهش یافته و ژنوتیپ، مشابه با دیگر مطالعات بودند.

**کلمات کلیدی:** تب مدیترانه‌ای فامیلی، FMF، ژن MEFV



# فصل اول

## مقدمه و بیان مسئله

## ۱-۱ مقدمه و بیان مسئله

تب مدیترانه‌ای فامیلی یا Familial Mediterranean Fever (FMF) یک بیماری التهابی و عودکننده ارثی است که الگوی توارثی اتوزومال مغلوب دارد (۱). این بیماری با تب‌های عودکننده خود محدود شونده و درد در غشاءهای سروزی، ذات‌الجنب (Pleuritis)، ورم مفاصل (Arthritis) و یا اریتم مشخص می‌گردد (۲، ۱). مهم‌ترین عارضه بیماری FMF پیشرفت آمیلوئیدوز است که در نهایت به از کار افتادن کلیه‌ها منجر می‌گردد (۲). علایم این بیماری می‌تواند در ۱۰ سال اول زندگی بروز کند و بر اساس آخرین آمارها بیش از ۸۰ درصد بیماران، علایم این بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی نشان می‌دهند (۱).

علایم بیماری در زمان عود شامل تب و دردهای شکمی شدید می‌باشد که معمولاً یک تا سه روز به طول می‌انجامد و به‌طور خودبخودی فروکش می‌کند (۱). در مدت زمان بین حملات بیماری، معمولاً هیچ‌گونه علایمی وجود ندارد. بهبود حملات به‌طور خودبخودی رخ داده و تناوب و فواصل حملات در افراد مختلف و حتی در یک بیمار نیز متغیر است (۲). علت مشخص و واحدی برای این حملات شناخته نشده است (۲). ولی فعالیت شدید فیزیکی، تماس با سرما، استرس روحی، قاعدگی و بیماری‌های ویروسی ممکن است شروع کننده حملات باشند (۳، ۲). حملات با پیش‌درآمدی شبیه سرماخوردگی با علایمی مانند بی‌حالی و خستگی شروع شده و سپس تب خیلی سریع بالا می‌رود و حمله بیماری شروع می‌شود. مدت، تناوب، تکرار و فواصل حملات در افراد مختلف و حتی در یک بیمار نیز متفاوت است، ولی تیپ حملات و محرک‌های شروع کننده آن در یک بیمار معمولاً یکسان است (۲).